



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Dermatologia e Venereologia

Análise estatística e epidemiológica de variáveis clinico-patológicas de uma série de melanomas do laboratório de Dermatopatologia do CHULN

José Alberto Ferreira de Castro Pereira

Maio 2019

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Dermatologia e Venereologia

Análise estatística e epidemiológica de variáveis clinico-patológicas de uma série de melanomas do laboratório de Dermatopatologia do CHULN

José Alberto Ferreira de Castro Pereira

Orientado por:

Professor Doutor Luís Miguel dos Santos Reis Soares de
Almeida

Abstract

Introduction and objectives: Malignant melanoma is still the skin cancer with highest mortality in Caucasian populations. Histopathological variables are relevant for staging and prognosis of malignant melanoma, as shown by their importance in the AJCC guidelines. The aim of this study was to characterize the epidemiology and histopathological characteristics of malignant melanoma in Portugal, in particular to evaluate if the new 2018 AJCC guidelines lead to an increase in invasive procedures.

Methods: Retrospective study involving a cohort of 502 malignant melanomas diagnosed in the Dermatopathology Laboratory of the Clínica Universitária de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar e Universitário Lisboa Norte, from January 2011 to December 2017. Results were obtained and summarized with a combination of descriptive and inferential statistics.

Results: Results showed statistically significant associations between gender/age and localization of lesion ($p = 0.0004$), localization of lesion and histological subtype ($p = 0.0004$), age and histological subtype ($p = 0.0005$) and gender and presence of regression ($p = 0.01$). An association between the histological subtype and tumour staging ($p = 0.0004$) was also found in the comparison of the two AJCC guidelines.

Conclusions: Although, in general, the epidemiological and histopathological characteristics of melanoma diagnosed in this hospital seem to be similar to those reported in other similar studies done in different populations, there are differences in the prevalence of some melanoma subtypes and histopathological variables. In this sample, the new 2018 AJCC guidelines on staging do not seem to lead to a significant increase in invasive procedures.

Keywords: Malignant Melanoma, Dermatopathology, Epidemiology

The present work expresses the opinion of its author and not that of FML.

Resumo

Introdução: O melanoma maligno cutâneo continua a ser um dos cancros com maior incidência e maior mortalidade em populações caucasianas quando o seu diagnóstico é tardio. Diversas variáveis histopatológicas têm relevância para o estadiamento e prognóstico desta doença e que são resumidas nas *guidelines* da AJCC. Dada a falta de estudos epidemiológicos realizados sobre esta doença em Portugal, o presente trabalho visa colmatar essa falha e ao mesmo tempo verificar se existem diferenças significativas no estadiamento deste tumor com as novas *guidelines* da AJCC publicadas em 2018.

Objetivos: Descrever as características epidemiológicas e histopatológicas dos melanomas diagnosticados numa amostra de doentes de um hospital terciário de Lisboa; Verificar se as novas *guidelines* da AJCC publicadas em 2018 se vão traduzir num aumento de procedimentos invasivos como por exemplo a biópsia do gânglio sentinela.

Métodos: Estudo retrospectivo utilizando uma amostra de 502 casos de melanoma maligno diagnosticados no laboratório de Dermatopatologia da Clínica Universitária de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte de Janeiro de 2011 a Dezembro de 2017. Os resultados obtidos foram sumariados utilizando uma combinação de estatística descritiva e inferencial.

Resultados: Os resultados obtidos demonstraram associações estatisticamente significativas entre o sexo/idade e a localização da lesão ($p = 0,0004$), localização da lesão e categoria histológica ($p = 0,0004$), idade e categoria histológica ($p = 0,0005$), sexo e presença de regressão ($p = 0,01$). Na comparação das duas *guidelines* da AJCC apenas se verificou uma associação entre a categoria histológica do tumor e o seu estadiamento ($p = 0,0004$).

Conclusões: Apesar das características epidemiológicas e histopatológicas dos melanomas deste hospital serem semelhantes às referidas em estudos prévios feitos em outras populações, existem diferenças na prevalência dos subtipos de melanoma e de algumas variáveis histológicas. Nesta amostra, as novas *guidelines* da AJCC não parecem levar a um aumento significativo dos procedimentos invasivos após o estadiamento tumoral.

Palavras-chave: Melanoma Maligno, Dermatopatologia, Epidemiologia

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

Índice

Introdução.....	4
Materiais e Métodos	6
Resultados.....	8
Discussão.....	12
Agradecimentos	16
Anexo I – Quadros das características dos doentes.....	19

Introdução

O melanoma origina-se a partir da transformação maligna de melanócitos sendo predominante em adultos caucasianos. As suas manifestações são múltiplas mas o envolvimento cutâneo é o mais comum (91,2%) (1). Em todo o mundo, cerca de 1,7% dos casos de cancros primários malignos diagnosticados são Melanoma Maligno Cutâneo (MMC) bem como 0,7% de todas as causas de morte por cancro anualmente (2).

Apesar de ser uma doença antiga conforme demonstrado por esqueletos encontrados no Peru com cerca de 2000 anos com lesões típicas de metástases ósseas por melanoma, este era, no início do século XX um cancro relativamente incomum tendo sido reportado pela primeira vez nos EUA em 1930 com uma incidência de 1,0 em 100.000 pessoas (3).

Nos últimos 50 anos, a incidência do MMC tem aumentado exponencialmente, com mais de 70.000 diagnósticos anuais em todo o mundo e um aumento anual de cerca de 3 a 7% nos países com populações caucasianas (4).

Desde há décadas que se sabe que há uma relação entre o fotótipo da população e a suscetibilidade para desenvolver MMC em populações com fotótipos de grau mais baixo (I e II) com maior risco desta doença relativamente a populações com fotótipos mais elevados. A maior taxa de incidência em populações com pele branca é reportada na Austrália e Nova Zelândia (40 casos em 100.000 pessoas-ano), seguida pela América do Norte (20 casos/100.000 pessoas-ano). Na Europa, as maiores taxas de incidência são nos países Nórdicos (15 casos/100.000 pessoas-ano) (4).

O diagnóstico atempado deste cancro é extremamente importante uma vez que se for feita precocemente, a ressecção da lesão está associada com um prognóstico muito favorável. No entanto, devido à sua tendência para metastização, o MMC avançado torna a cirurgia insuficiente e torna um tratamento curativo quase impossível: a sobrevivência mediana após tratamento com imunoterapia com fármacos como o Ipilimumab varia entre os 8 e os 12 meses. Atualmente, diferentes tipos de imunoterapia permitem melhorar a sobrevivência mediana para alguns anos após o diagnóstico (5).

Apesar da sua importância e relevância clínica, foi apenas encontrado um único estudo epidemiológico sobre o MMC em Portugal nos últimos anos durante a pesquisa feita para a revisão teórica deste trabalho (6).

Assim sendo, o presente trabalho, através da análise da base de dados de MMC de 2011 a 2017 do Laboratório de Dermatopatologia da Clínica Universitária de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte (CHULN), tem como objetivos:

- Analisar o perfil epidemiológico dos doentes diagnosticados com MMC num centro hospitalar terciário de Portugal e as suas características histopatológicas e compará-las com os dados da literatura disponíveis.
- Verificar as diferenças relativamente ao estadiamento de MMC de acordo com as *guidelines* do *American Joint Cancer Committee* (AJCC) de 2009 (7) e 2018 (8) e o possível impacto destas na indicação para biópsia do gânglio sentinela.

Materiais e Métodos

Os dados recolhidos para este trabalho foram retrospectivos do período de Janeiro de 2011 até Dezembro de 2017. O protocolo do estudo foi elaborado e apresentado à Comissão de Ética do CHULN e do Centro Académico de Medicina de Lisboa (CAML) tendo sido aprovado.

A partir do programa informático Clinidata Anatomia XXI do laboratório de Dermatopatologia da Clínica Universitária de Dermatologia e Venereologia do CHULN fez-se o *download* de todos os casos de MMC para uma base de dados Excel que foi depois importada para o programa R 3.5.1 (9) onde se fez a limpeza da base de dados e posterior análise estatística. Todas as lâminas histológicas foram avaliadas por um único dermatopatologista credenciado pela UEMS, diretor do laboratório e orientador deste trabalho final.

Durante essa limpeza de dados procedeu-se à seguinte sequência de passos:

- Anonimização de todos os nomes e números de processo da base de dados de forma a ser impossível ligar a informação a um doente individual;
- Utilização de expressões regulares informáticas para dividir toda a codificação relativa à topografia das lesões nas seguintes regiões principais: Cabeça/Pescoço, Membro Superior, Membro Inferior, Tronco, Extremidades e Genitais;
- A partir da data de requisição de cada uma das biópsias isolou-se a variável Ano referente ao ano em que essa biópsia foi colhida;
- Criou-se a variável Faixa Etária correspondente à criação de vários grupos (20-29 anos, 30-39 anos, etc.) com base na variável Idade obtida diretamente da base de dados;
- Com base no texto inteiro relativo ao relatório histopatológico presente na variável Diagnóstico Histológico retirada diretamente da base de dados e com recurso à utilização de expressões regulares informáticas para pesquisa de determinadas palavras no texto do relatório, foram criadas as variáveis referentes à Categoria Histológica do MMC, Presença de Regressão, Presença de Ulceração, Associação a Nevo e Espessura;
- Foram excluídos todos os casos de MMC cuja categoria histológica não correspondesse a um dos quatro principais subtipos de MMC: Lêntigo Maligno, Nodular, Acro-Lentiginoso ou de Extensão Superficial ou em que a histologia

fosse não conclusiva ou correspondente a outros subtipos histológicos de MMC como o Spitzóide;

- Finalmente, recorrendo às ferramentas do pacote “*Tidyverse*” (10) do *software* R, foram criadas as variáveis AJCC 2009 e AJCC 2018 correspondentes ao estadiamento T do MMC com base nas *guidelines* respetivas para estadiamento de Melanoma do AJCC 2009 e AJCC 2018.

As variáveis quantitativas foram sumariadas através da média e do desvio-padrão enquanto as qualitativas foram sumariadas através da frequência absoluta e da percentagem.

As diferenças entre variáveis quantitativas (idade, espessura e mitoses) quanto ao género foram calculadas com recurso ao teste-t de Welch quando seguiam uma distribuição normal e o teste de Mann-Whitney U quando não a seguiam. A normalidade da amostra foi determinada através de gráficos Q-Q comparando as distribuições das variáveis do estudo com as de populações gaussianas com os mesmos parâmetros (média e variância). A dimensão das subamostras permite ainda garantir uma aproximação das variáveis à da população gaussiana através do teorema do limite central.

A presença ou não de associação entre diferentes variáveis qualitativas (como por exemplo Sexo vs. Categoria Histológica) foi calculada através do Teste do Qui-Quadrado (χ^2) ou do Teste Exato de Fisher com recurso a simulação de Monte Carlo devido aos baixos valores esperados em algumas células que impossibilitavam o uso do teste do χ^2 .

O protocolo de estudo implicava a obtenção dos *Odds Ratio* com intervalos de confiança a 95% para a importância das variáveis clínicas e histopatológicas na classificação do subtipo de MMC através de um modelo de Regressão Logística Multinomial (11) tendo as variáveis para inclusão no modelo sido selecionadas através do recurso ao *Akaike Information Criteria* (AIC) (12). No entanto, foi impossível cumprir esta parte do protocolo pois o número de MMC de subtipos que não o de extensão superficial, presentes na base de dados, era muito inferior ao necessário para construir um modelo destes com estimadores adequados.

Todos os resultados foram considerados estatisticamente significativos para valores de p menor ou igual a 0,05 (testes bilaterais).

Resultados

As características dos doentes no total da amostra e também estratificadas por sexo e por subtipo de MMC, estão resumidas nos Quadros 1, 2 e 3 do Anexo I.

Foram incluídos no estudo um total de 502 doentes (292 do sexo feminino e 210 do sexo masculino). A média de idade de diagnósticos foi 66 anos (desvio padrão 16,03 anos) para o sexo feminino e 69 anos (desvio padrão 14,85 anos) para o sexo masculino ($p = 0,027$ com o teste t com IC 95% [-5,81; -0,35]) No sexo feminino, o maior número de MMC foi diagnosticado na faixa etária do 60-69 anos (20,5%) e dos 70-79 anos (25,7%) enquanto no sexo masculino foram na faixa etária dos 70-79 anos (26,2%) e 80-89 anos (24,3%).

Relativamente à localização topográfica, as maiores percentagens de MMC no sexo feminino foram detetadas no membro inferior (30,5%), tronco (29,1%) e cabeça/pescoço (28,1%) enquanto no sexo masculino foram no tronco (52,4%), cabeça/pescoço (28,1%) e membro superior (11,4%). Foram encontradas associações estatisticamente significativas entre o sexo e a localização topográfica e a faixa etária e a localização topográfica ($p = 0,0004$ com o teste exato de Fisher) e a localização topográfica e a categoria histológica do tumor ($p = 0,0004$ com o teste exato de Fisher).

No que toca à categoria histológica, a maior percentagem de MMC diagnosticados foi a correspondente ao melanoma de extensão superficial (MES) tanto no sexo masculino (64,8%) como no feminino (63,7%), seguido do melanoma léntigo maligno (MLM) (26,4% no sexo feminino e 25,2% no sexo masculino). Os melanomas acro-lentiginosos (MAL) e os nodulares (MN) encontram-se com menor frequência na base de dados e com uma distribuição entre sexos diferente, com um maior número de casos de MAL no sexo feminino (5,8% vs. 4,8%) e um maior número de casos de MN no sexo masculino (5,2% vs. 4,1%). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas relativas à associação entre sexo e subtipo tumoral ($p = 0,8787$ com o teste do χ^2) mas foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre a faixa etária e a categoria histológica ($p = 0,0005$ com o teste exato de Fisher).

Relativamente à presença de ulceração, as percentagens são iguais tanto para o sexo feminino como para o masculino, sendo muito maior a percentagem de MMC não ulcerados (91,4% vs. 8,6%). Situação semelhante é verificada na presença de regressão (75,7% de MMC sem regressão vs. 24,3% para o sexo feminino e 64,8%/25,2% no masculino) e na associação a nevo (90,1% não associados a nevo vs. 9,9% no sexo

feminino e 87,1%/12,9% no masculino). Foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre o Sexo e a presença de Regressão ($p = 0,01$ com o teste do χ^2). Não foram encontradas outras associações entre estas variáveis e o Sexo e entre estas variáveis e a faixa etária.

A espessura dos MMC diagnosticados apresenta uma média (dp) de 1,40 (1,63) mm para o sexo feminino e de 1,56 (2,40) mm para o sexo masculino. Não foi encontrada qualquer diferença estatisticamente significativa entre a espessura e o sexo ($p = 0,7394$ para o teste de MW-U).

As mitoses dos MMC apresentam uma média (dp) de 0,64 (1,89) mitoses para o sexo feminino e 0,66 (2,20) para o sexo masculino. Não foi encontrada qualquer diferença estatisticamente significativa entre o número de mitoses e o sexo ($p = 0,3117$ para o teste de MW-U), mitoses e faixa etária ($p = 0,056$ com o teste exato de Fisher) e mitoses e subtipo tumoral ($p = 0,40$ com o teste exato de Fisher).

Neste estudo, verificamos que os MMC com maior % de ulceração presente na nossa amostra são os MN com 69,6%, seguidos dos MAL (14,8%) e os com maior % de regressão são os MES (38,8%) seguidos dos MLM (11,5%) e dos MAL (11,1%) e que os mais associados a nevo pré-existente são os MES (15,2%) seguidos dos MN (8,7%)

A frequência relativa dos diferentes níveis de Clark respectivamente ao sexo está sumariada no seguinte gráfico:

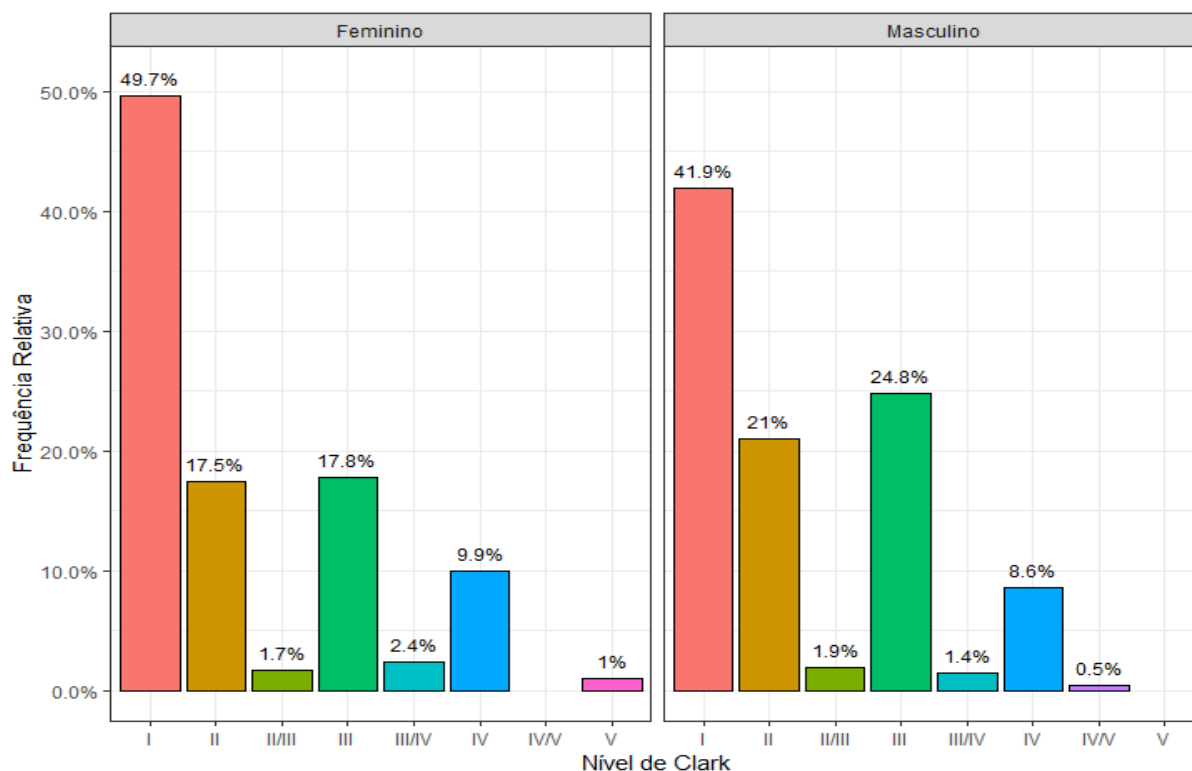


Gráfico 1: Frequências relativas dos Níveis de Clark estratificados por sexo.

Não foram encontradas associações estatisticamente significativas entre o nível de Clark e o sexo dos doentes ($p = 0,20$ com o teste exato de Fisher) nem entre a faixa etária ($p = 0,053$ com o teste exato de Fisher). As frequências relativas do estágio tumoral respetivamente às *guidelines* da AJCC 2009 e AJCC 2018 estratificadas por sexo encontram-se sumariadas nos dois gráficos abaixo:

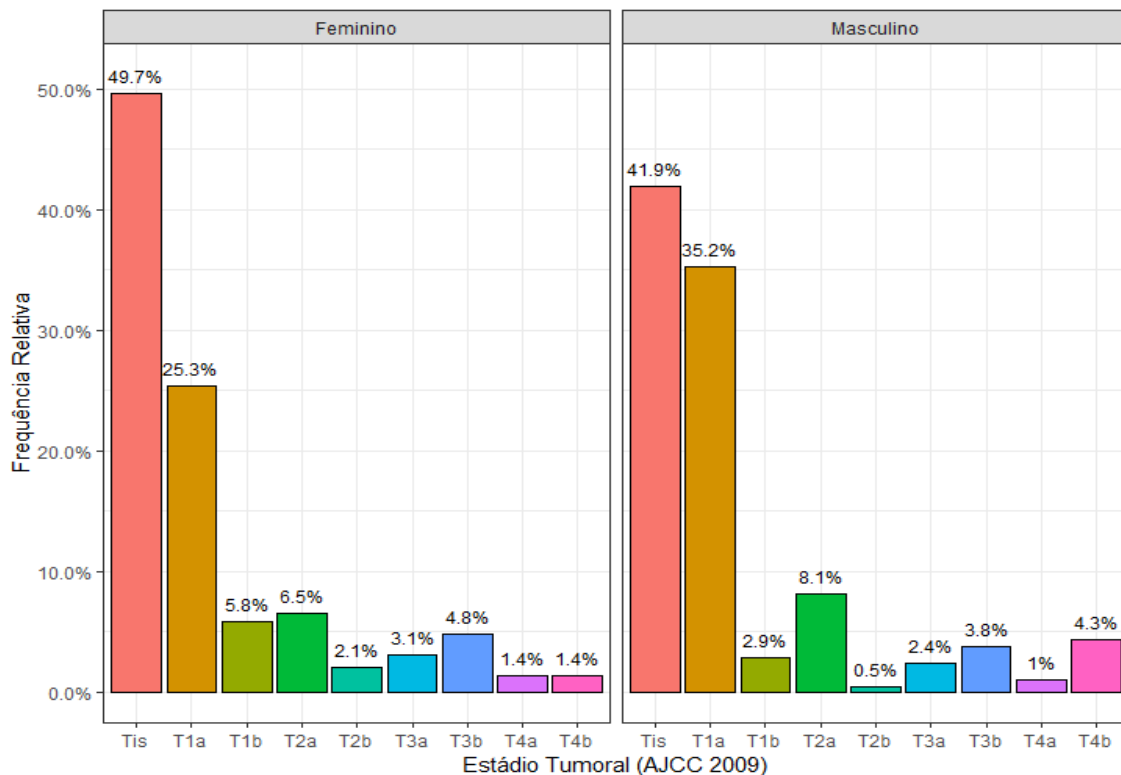


Gráfico 2: Frequências relativas dos Estádios Tumorais AJCC 2009 estratificados por sexo.

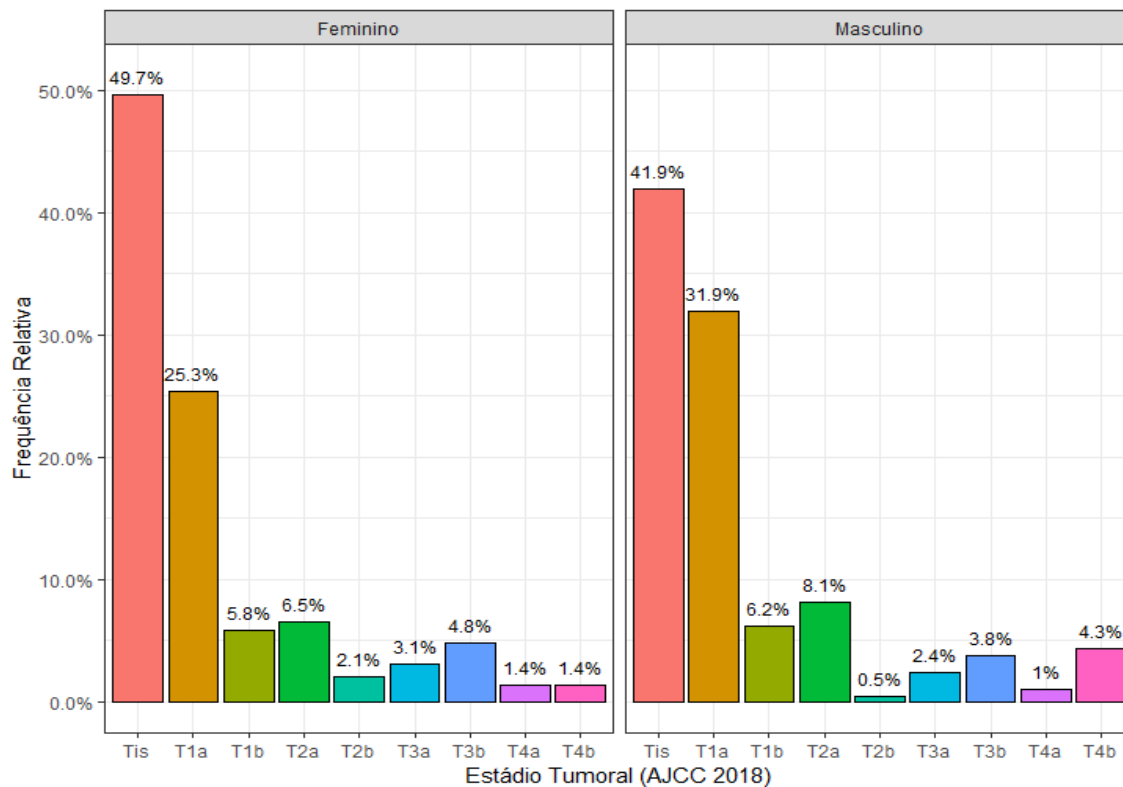


Gráfico 3: Frequências relativas dos Estádios Tumorais AJCC 2018 estratificados por sexo.

Com base na análise dos gráficos, verifica-se que a alteração das *guidelines* para o estadiamento tumoral do melanoma traz algumas diferenças no estadiamento dos mesmos tumores da base de dados:

Para o sexo feminino, verificamos que:

- Não existem alterações relativamente ao estadiamento dos tumores da classificação de 2009 para a de 2018.

Para o sexo masculino, verificamos que:

- Não existem alterações relativamente à classificação dos tumores *in situ* e de T2a em diante;
- Existe um decréscimo na percentagem de tumores estadiados como T1a através da classificação de 2009 (35,2%) e da classificação de 2018 (31,9%).
- Esse decréscimo é equilibrado pelo facto desses tumores passarem a ser estadiados como T1b existindo uma subida na percentagem destes na classificação de 2018 (6,2%) relativamente à classificação de 2009 (2,9%).

Não foram encontradas associações estatisticamente significativas entre o Estádio Tumoral tanto com a classificação da AJCC 2009 e 2018 relativamente ao sexo ($p = 0,054$ / $p = 0,225$ com o teste exato de Fisher) e à faixa etária ($p = 0,07$ / $p = 0,25$ com o teste exato de Fisher). Verifica-se, no entanto, uma associação estatisticamente significativa entre o subtipo tumoral e o estadiamento tumoral usando ambas as *guidelines* ($p = 0,0004$ com o teste exato de Fisher para ambas).

Discussão

Nesta secção, antes de tudo será importante resumir as limitações deste estudo e fazer um enquadramento inicial do que seria esperado obter em termos do que está descrito na literatura.

Assim, uma das principais limitações deste estudo que irá dificultar a comparação com a literatura será o facto de a base de dados não conter dados sobre o eventual óbito de cada doente o que impossibilitará completamente calcular o impacto que as variáveis clínicas e histopatológicas poderão ter no prognóstico dos doentes.

Importa ainda referir que não temos dados sobre o fotótipo de cada doente e que tal como foi discutido na introdução, sendo este um dos fatores de maior risco do MMC, é de esperar que os dados utilizados neste estudo focando a população Portuguesa levem a resultados diferentes dos mencionados na literatura focada em populações com fotótipos diferentes.

Ainda assim, considerando o facto que o único estudo Português encontrado (6) se foca mais nos gastos com a hospitalização devido a cancros da pele e não ao estudo da epidemiologia e histopatologia do melanoma em si, e apesar dos nossos resultados serem de um centro hospitalar terciário de Lisboa e por isso não passíveis de serem generalizados para a população portuguesa tão facilmente, consideramos que tendo sido colhidos no período de tempo de sete anos, poderão constituir uma amostra representativa do esperado em Portugal em outros hospitais centrais.

Referências especializadas sobre Epidemiologia do Melanoma (3,5) consideram o MMC de extensão superficial (MES) como sendo o subtipo mais comum e geralmente o mais associado a nevos pré-existentes, responsável por 50-80% dos MMC totais, seguido do MMC nodular (MN) (20-30%) responsável por 37% de todas as mortes provocadas por MMC e com maior localização no tronco. O MMC lântigo maligno (MLM) é o 3º mais comum, correspondendo a 10-15% dos melanomas totais, ocorrendo maioritariamente nas pessoas mais idosas em áreas de pele mais exposta aos danos por radiação UV-B (cabeça, pescoço e membro superior). O MMC acro-lentiginoso (MAL) é o menos comum mas difere drasticamente em prevalências em etnias diferentes, sendo o subtipo com maior prevalência em indivíduos de populações africanas ou asiáticas mas representando apenas 5% dos MMC totais em populações caucasianas, sendo encontrados mais frequentemente nas solas dos pés, palmas das mãos ou regiões subungueais.

Os resultados obtidos neste estudo diferem dos descritos em estudos anteriores (3-5, 15), com o diagnóstico final de MES em 64,1% dos casos, MLM em 25,9%, MAL em 5,4% e MN em 4,6%, sendo que as alterações de lugares entre os subtipos de melanoma podem dever-se às características da nossa população que serão distintas das estudadas nessas referências.

Resultados obtidos em dois estudos semelhantes realizados no Brasil (1,13) também corroboram o descrito na literatura com uma percentagem muito maior de casos de MN relativamente à população portuguesa.

Outro estudo realizado na região da Macaronésia (grupo de ilhas mais expostas a radiação UV que incluem os Açores, Madeira, Ilhas Canárias, Cabo Verde e as Ilhas Selvagens) (4) reporta como mais frequente o MES (55%) seguido do MN (13%), MLM (5%) e MAL (4,1%) podendo demonstrar que as características da população portuguesa continental podem diferir das dos Açores e Madeira.

No que toca às diferenças entre sexos, pelo menos nos EUA (3,14), a incidência do MMC parece ser maior nas mulheres do que nos homens, estando a aumentar a uma velocidade alarmante em mulheres jovens possivelmente devido aos hábitos de exposição solar destas. Apesar disso, a mortalidade em homens devido a MMC continua a ser maior mesmo após ajustamento para variáveis de confundimento, sendo duas razões apontadas a maior prevalência de mutações *missense* nos MMC provenientes de homens e as diferenças a nível da vigilância contra cancro das células do sistema imunitário de homens e mulheres.

Tanto no nosso estudo, como nos estudos referidos anteriormente, verificamos o mesmo padrão com a presença de 292 casos de MMC em mulheres com 2 casos na faixa etária dos 20-29 anos e 23 casos na dos 30-39 anos em oposição aos homens com 210 casos no total e 0 casos na faixa dos 20-29 anos e apenas 7 na dos 30-39 anos. Nas restantes faixas etárias, há um aumento dos casos de MMC em ambos os sexos mas sempre com maior número de casos no sexo feminino o que vai de encontro ao descrito na literatura sem se encontrarem, no entanto, diferenças estatisticamente significativas no total da amostra.

A nível de topografia, no nosso estudo, verificamos que a maior parte dos MMC ocorrem no tronco (38,8%), cabeça/pescoço (28,1%), membro inferior (20,9%) e membro superior (11,6%) com uma percentagem muito reduzida de casos nos genitais (0,4%) e nas extremidades (0,2%). Existem associações estatisticamente significativas entre o sexo/faixa etária e a localização topográfica das lesões, já descritas na literatura (3-5,15)

e explicadas por, em geral, as mulheres terem uma proporção maior de lesões no membro inferior enquanto os homens têm uma proporção maior de lesões no tronco, o que também se verifica no nosso estudo: 110 casos de MMC no tronco nos homens vs. 85 nas mulheres e 89 casos de MMC no membro inferior nas mulheres vs. 16 nos homens.

Pensa-se que estas diferenças estão relacionadas com fatores sociais não biológicos específicos ao sexo, nomeadamente: roupa, penteados e comportamento de exposição ao sol, etc. apesar de se verificar nos últimos anos um aumento da incidência de MMC no tronco em mulheres devido ao aumento do uso de solários (3).

As associações encontradas entre a localização topográfica e o subtipo de MMC também são explicáveis com base na literatura e na maior associação entre certas localizações e o aparecimento de subtipos específicos como cabeça/pescoço no MLM por exemplo.

Relativamente às principais categorias histopatológicas (espessura, mitoses, ulceração, regressão e nível de Clark), sabe-se que a espessura máxima do MMC medida ao microscópio é um dos preditores mais importantes de prognóstico na sobrevivência (16) e que a presença de mitoses no MMC está associada com um pior prognóstico nos MMC com menos de 1 mm de espessura tendo sido integrada nas *guidelines* de estadiamento AJCC 2009 (7) mas abandonada nas *guidelines* AJCC 2018 (8). A presença de ulceração tumoral nos MMC é também um fator de mau prognóstico, sendo o fator que causa o *upstaging* do estágio tumoral de ‘a’ para ‘b’ em ambas as *guidelines* e relacionado com o aumento das intervenções terapêuticas mais invasivas como biópsia do gânglio sentinela e terapêutica adjuvante.

Por sua vez, o nível de Clark definido por Clark em 1969 (17) corresponde ao nível de invasão do MMC em relação com os limites anatómicos da derme papilar e reticular e gordura subcutânea tem perdido importância nos últimos anos, tendo sido substituído pela presença de mitoses nas *guidelines* da AJCC 2009 sendo, no entanto, importante em casos em que as mitoses são difíceis de avaliar devido a mau processamento na criação da lâmina histológica (7).

O fenómeno de regressão está associado primariamente com um aumento da presença de metástases, mesmo em MMC de menor espessura mas existe ainda pouca concordância entre diferentes estudos relativamente à sua importância enquanto fator prognóstico (17).

Os resultados obtidos neste estudo divergem dos obtidos nos estudos referidos anteriormente realizados no Brasil e na Macaronésia (4,13) relativamente aos subtipos com maior presença de regressão, ulceração e mitoses demonstrando mais uma vez que a

população portuguesa poderá apresentar diferentes características relativamente a essas regiões.

A presença de uma associação entre a presença de regressão e o sexo do doente com uma maior percentagem de regressão nos doentes do sexo masculino na nossa amostra (25,2% vs. 24,3%) poderá ter como possível explicação as já referidas diferenças a nível celular do sistema imunológico entre homens e mulheres que também contribuirá para um pior prognóstico de qualquer MMC nos homens.

Relativamente ao estadiamento tumoral e às diferenças entre as *guidelines* AJCC 2009 e 2018 (7,8), verificamos que a maior parte dos MMC estão a ser diagnosticados quando ainda se encontram *in situ* ou em estádios mais precoces da doença com exceção dos MN e dos MAL que são diagnosticados em estádios mais avançados, o primeiro possivelmente devido à sua grande agressividade e o segundo devido ao facto de ter predileção por localizações topográficas mais ocultas o que leva a que seja menos visto pelo doente e pelo clínico até uma fase mais avançada do seu desenvolvimento. Ainda, assim, os resultados parecem mostrar que as campanhas de prevenção e rastreio relativamente ao MMC estão a ter resultado na população portuguesa, pelo menos tendo em conta a nossa amostra.

Finalmente, vendo o resultado do estadiamento T de ambas as *guidelines* à nossa amostra de MMC, parece que a atualização das *guidelines* não irá trazer grandes diferenças a nível da classificação T1a e T1b e por isso o nível de procedimentos invasivos como a biópsia do gânglio sentinela não aumentará tanto como se estava à espera numa primeira leitura da nova *guideline*.

Em suma, e apesar das limitações já referidas no início desta secção, este estudo é, tanto quanto sabemos, o primeiro a focar-se nas características histopatológicas, na epidemiologia do MMC e a utilizar as novas *guidelines* da AJCC constituindo uma possível amostra das características desta doença na população portuguesa, devendo ser complementado com estudos multicêntricos para uma melhor caracterização.

Agradecimentos

Como qualquer outro trabalho, este trabalho final do mestrado integrado em Medicina é resultado de muito esforço e dedicação e teria sido completamente impossível para mim concretizá-lo se não me tivesse “apoiado sobre os ombros dos gigantes” que me apoiaram ao longo de toda esta jornada.

Em primeiro lugar, devo um grande agradecimento ao Professor Doutor Luís Soares de Almeida: Muito obrigado por ter sido o melhor orientador que eu poderia ter tido ao longo destes dois anos de trabalho, por estar sempre presente, por tudo o que me ensinou e ensinará ainda, por ter despoletado ainda mais em mim a curiosidade científica e me ter aberto os olhos para a beleza presente numa lâmina histológica e, acima de tudo, pela excelente pessoa que é. Se tiver o gosto de continuar a tê-lo como mentor após este trabalho, pode ter a certeza de que ficarei muito honrado.

Quero também agradecer muito ao Professor Doutor Paulo Filipe por ter aceitado este tema para trabalho final, por me ter recebido na Clínica Universitária de Dermatologia e Venereologia e por todos os conselhos que me deu e correções que fez a este trabalho e que sem dúvida contribuíram grandemente para a sua qualidade.

Gostaria também de agradecer ao Professor Doutor Dinis Pestana, não só por todas as correções que sugeriu relativamente à parte metodológica deste trabalho, mas também por todas as sugestões de edição relativamente à ortografia e linguagem utilizada. Obrigado, não só por isso, mas também por estimular a minha outra paixão: a Estatística e por me demonstrar que uma pessoa pode conjugar múltiplos interesses e paixões como a Matemática, a Literatura e as Artes. Se eu conseguir trazer um pouco da multidisciplinariedade de outras áreas para a Medicina de forma a melhorá-la, foi também graças a si.

Não podia deixar também de agradecer a todos os meus amigos e família que me apoiaram ao longo desta árdua jornada de seis anos com um especial agradecimento para a minha mãe que sempre me acompanhou e sem a qual este sonho não seria possível e para a Vanessa, a minha companheira de aventuras e quiçá da vida: obrigado por todo o apoio e por seres o meu porto de abrigo face aos obstáculos da vida.

Finalmente e sendo este um estudo epidemiológico, não podia deixar de agradecer a todos os doentes cujos dados foram utilizados neste estudo. Por detrás de cada dado e de cada lâmina está sempre um doente, com a sua história de vida e as suas vitórias e derrotas. É por eles que devemos sempre fazer mais e melhor todos os dias.

Bibliografia

1. Foiato TF, Bereza BRK, Montenegro MF, Guilherme MR, Volski LB, Rebolho JC. Analysis of patients diagnosed with primary cutaneous melanoma in the last six years in hospital erasto gaertner: Epidemiologic profile. *An Bras Dermatol*. 2018;93(3):332–6.
2. Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, Griewank KG, Gutzmer R, Hauschild A, et al. Melanoma. *Lancet*. 2018;392(10151):971–84.
3. Gupta S, Tsao H. Epidemiology of Melanoma. In: *Pathology and Epidemiology of Cancer* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 591–611. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-35153-7_13
4. Fernández-de-Misa Cabrera R, González Delgado B, Gamba Michel LE, Casale C, Lopez Figueroa A, Uña Gorospe J, et al. Clinicopathological characteristics of cutaneous malignant melanoma in patients at a tertiary hospital in Macaronesia. Survival as a function of locoregional prognostic factors per the American Joint Committee on Cancer. *Int J Dermatol*. 2018;57(2):193–201.
5. Ward W, Farma J. Cutaneous Melanoma - Etiology and Therapy. In 2017. p. 676–88.
6. Duarte AF, Sousa-Pinto B, Freitas A, Delgado L, Costa-Pereira A, Correia O. Skin cancer healthcare impact: A nation-wide assessment of an administrative database. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2018;56(April):154–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2018.08.004>
7. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6199–206.
8. Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma Staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2018;25(8):2105–10. Available from: <http://link.springer.com/10.1245/s10434-018-6513-7>
9. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria; 2018. Available from: <https://www.r-project.org/>

10. Wickham H. tidyverse: Easily Install and Load the “Tidyverse” [Internet]. 2017. Available from: <https://cran.r-project.org/package=tidyverse>
11. Ripley B. nnet: Feed-Forward Neural Networks and Multinomial Log-Linear Models [Internet]. 2016. Available from: <https://cran.r-project.org/package=nnet>
12. Aho K, Derryberry D, Peterson T. Model selection for ecologists: The worldviews of AIC and BIC. *Ecology*. 2014.
13. Ocanha-Xavier JP, Xavier-Junior JCC, Marques MEA. Melanoma: Clinical, evolutive and histopathological characteristics of a series of 136 cases. *An Bras Dermatol*. 2018;93(3):373–6.
14. Yuan TA, Meyskens F, Liu-Smith F. A cancer registry-based analysis on the non-white populations reveals a critical role of the female sex in early-onset melanoma. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2018;29(4–5):405–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-018-1022-3>
15. Stanienda-Sokół K, Salwowska N, Sławińska M, Wicherska-Pawłowska K, Lorenc A, Wcisło-Dziadecka D, et al. Primary Locations of Malignant Melanoma Lesions Depending on Patients’ Gender and Age. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2017;18(11):3081–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29172282><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5773794>
16. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 1970;
17. Clark WH, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The Histogenesis and Biologic Behavior of Primary Human Malignant Melanomas of the Skin. *Cancer Res*. 1969;

Anexo I – Quadros das características dos doentes

Quadro 1 – Características dos doentes

		Total
N		502
Ano (%)	<i>2011</i>	50 (10,0)
	<i>2012</i>	57 (11,4)
	<i>2013</i>	100 (19,9)
	<i>2014</i>	80 (15,9)
	<i>2015</i>	93 (18,5)
	<i>2016</i>	68 (13,5)
	<i>2017</i>	54 (10,8)
Topografia (%)	<i>Cabeça/Pescoço</i>	141 (28,1)
	<i>Extremidades</i>	1 (0,2)
	<i>Genitais</i>	2 (0,4)
	<i>Membro inferior</i>	105 (20,9)
	<i>Membro superior</i>	58 (11,6)
	<i>Tronco</i>	195 (38,8)
Idade (média (dp))		67,04 (15,61)
Faixa Etária (%)	<i>20-29</i>	2 (0,4)
	<i>30-39</i>	30 (6,0)
	<i>40-49</i>	48 (9,6)
	<i>50-59</i>	70 (13,9)
	<i>60-69</i>	100 (19,9)
	<i>70-79</i>	130 (25,9)
	<i>80-89</i>	102 (20,3)
	<i>90-99</i>	20 (4,0)
Sexo (%)	<i>F</i>	292 (58,2)
	<i>M</i>	210 (41,8)
Subtipo de MMC (%)	<i>Acro-Lentiginoso</i>	27 (5,4)
	<i>Extensão Superficial</i>	322 (64,1)
	<i>Lêntigo Maligno</i>	130 (25,9)
	<i>Nodular</i>	23 (4,6)
Ulceração (%)	<i>Não</i>	459 (91,4)
	<i>Sim</i>	43 (8,6)
Regressão (%)	<i>Não</i>	357 (71,1)
	<i>Sim</i>	145 (28,9)
Associação a Nevo (%)	<i>Não</i>	446 (88,8)
	<i>Sim</i>	56 (11,2)
Espessura (média (dp))		1.47 (2,02)
Mitoses (média (dp))		0.65 (2,04)
Nível de Clark (%)	<i>I</i>	233 (46,4)
	<i>II</i>	95 (18,9)

	<i>II/III</i>	9 (1,8)
	<i>III</i>	104 (20,7)
	<i>III/IV</i>	10 (2,0)
	<i>IV</i>	47 (9,4)
	<i>IV/V</i>	1 (0,2)
	<i>V</i>	3 (0,6)
AJCC_2009 (%)	<i>Tis</i>	233 (46,4)
	<i>T1a</i>	148 (29,5)
	<i>T1b</i>	23 (4,6)
	<i>T2a</i>	36 (7,2)
	<i>T2b</i>	7 (1,4)
	<i>T3a</i>	14 (2,8)
	<i>T3b</i>	22 (4,4)
	<i>T4a</i>	6 (1,2)
	<i>T4b</i>	13 (2,6)
AJCC_2018 (%)	<i>Tis</i>	233 (46,4)
	<i>T1a</i>	141 (28,1)
	<i>T1b</i>	30 (6,0)
	<i>T2a</i>	36 (7,2)
	<i>T2b</i>	7 (1,4)
	<i>T3a</i>	14 (2,8)
	<i>T3b</i>	22 (4,4)
	<i>T4a</i>	6 (1,2)
	<i>T4b</i>	13 (2,6)

Quadro 2 – Características dos doentes estratificadas por sexo

	Sexo	F	M
N		292	210
Ano (%)	<i>2011</i>	28 (9,6)	22 (10,5)
	<i>2012</i>	30 (10,3)	27 (12,9)
	<i>2013</i>	59 (20,2)	41 (19,5)
	<i>2014</i>	46 (15,8)	34 (16,2)
	<i>2015</i>	54 (18,5)	39 (18,6)
	<i>2016</i>	39 (13,4)	29 (13,8)
	<i>2017</i>	36 (12,3)	18 (8,6)
Topografia (%)	<i>Cabeça/Pescoço</i>	82 (28,1)	59 (28,1)
	<i>Extremidades</i>	0 (0)	1 (0,5)
	<i>Genitais</i>	2 (0,7)	0 (0)
	<i>Membro inferior</i>	89 (30,5)	16 (7,6)
	<i>Membro superior</i>	34 (11,6)	24 (11,4)
	<i>Tronco</i>	85 (29,1)	110 (52,4)
Idade (média (dp))		65,75 (16,03)	68,83 (14,85)
Faixa Etária (%)	<i>20-29</i>	2 (0,7)	0 (0)
	<i>30-39</i>	23 (7,9)	7 (3,3)
	<i>40-49</i>	31 (10,6)	17 (8,1)

	50-59	38 (13,0)	32 (15,2)
	60-69	60 (20,5)	40 (19,0)
	70-79	75 (25,7)	55 (26,2)
	80-89	51 (17,5)	51 (24,3)
	90-99	12 (4,1)	8 (3,8)
Subtipo de MMC (%)	<i>Acro-Lentiginoso</i>	17 (5,8)	10 (4,8)
	<i>Extensão Superficial</i>	186 (63,7)	136 (64,8)
	<i>Lêntigo Maligno</i>	77 (26,4)	53 (25,2)
	<i>Nodular</i>	12 (4,1)	11 (5,2)
Ulceração (%)	<i>Não</i>	267 (91,4)	192 (91,4)
	<i>Sim</i>	25 (8,6)	18 (8,6)
Regressão (%)	<i>Não</i>	221 (75,7)	136 (64,8)
	<i>Sim</i>	71 (24,3)	74 (35,2)
Associação a Nevo (%)	<i>Não</i>	263 (90,1)	183 (87,1)
	<i>Sim</i>	29 (9,9)	27 (12,9)
Espessura (média (dp))		1,40 (1,63)	1,56 (2,40)
Mitoses (média (dp))		0,64 (1,89)	0,66 (2,20)
Nível de Clark (%)	<i>I</i>	145 (49,7)	88 (41,9)
	<i>II</i>	51 (17,5)	44 (21,0)
	<i>II/III</i>	5 (1,7)	4 (1,9)
	<i>III</i>	52 (17,8)	52 (24,8)
	<i>III/IV</i>	7 (2,4)	3 (1,4)
	<i>IV</i>	29 (9,9)	18 (8,6)
	<i>IV/V</i>	0 (0)	1 (0,5)
	<i>V</i>	3 (1,0)	0 (0)
AJCC_2009 (%)	<i>Tis</i>	145 (49,7)	88 (41,9)
	<i>T1a</i>	74 (25,3)	74 (35,2)
	<i>T1b</i>	17 (5,8)	6 (2,9)
	<i>T2a</i>	19 (6,5)	17 (8,1)
	<i>T2b</i>	6 (2,1)	1 (0,5)
	<i>T3a</i>	9 (3,1)	5 (2,4)
	<i>T3b</i>	14 (4,8)	8 (3,8)
	<i>T4a</i>	4 (1,4)	2 (1,0)
	<i>T4b</i>	4 (1,4)	9 (4,3)
AJCC_2018 (%)	<i>Tis</i>	145 (49,7)	88 (41,9)
	<i>T1a</i>	74 (25,3)	67 (31,9)
	<i>T1b</i>	17 (5,8)	13 (6,2)
	<i>T2a</i>	19 (6,5)	17 (8,1)
	<i>T2b</i>	6 (2,1)	1 (0,5)
	<i>T3a</i>	9 (3,1)	5 (2,4)
	<i>T3b</i>	14 (4,8)	8 (3,8)
	<i>T4a</i>	4 (1,4)	2 (1,0)
	<i>T4b</i>	4 (1,4)	9 (4,3)

Quadro 3 – Características dos doentes estratificadas por subtipo de MMC

	Subtipo de MMC	Acro-Lentiginoso	Extensão Superficial	Lêntigo Maligno	Nodular
N		27	322	130	23
Ano (%)	2011	5 (18,5)	34 (10,6)	9 (6,9)	2 (8,7)
	2012	2 (7,4)	44 (13,7)	7 (5,4)	4 (17,4)
	2013	4 (14,8)	60 (18,6)	31 (23,8)	5 (21,7)
	2014	3 (11,1)	49 (15,2)	22 (16,9)	6 (26,1)
	2015	3 (11,1)	55 (17,1)	34 (26,2)	1 (4,3)
	2016	3 (11,1)	47 (14,6)	15 (11,5)	3 (13,0)
	2017	7 (25,9)	33 (10,2)	12 (9,2)	2 (8,7)
Topografia (%)	<i>Cabeça/Pescoço</i>	0 (0,0)	12 (3,7)	126 (96,9)	3 (13,0)
	<i>Extremidades</i>	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	<i>Genitais</i>	0 (0,0)	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
	<i>Membro inferior</i>	21 (77,8)	80 (24,8)	0 (0,0)	4 (17,4)
	<i>Membro superior</i>	1 (3,7)	51 (15,8)	1 (0,8)	5 (21,7)
	<i>Tronco</i>	4 (14,8)	177 (55,0)	3 (2,3)	11 (47,8)
Idade (média (dp))		68,15 (14,40)	62,57 (14,92)	77,60 (11,31)	68,65 (18,61)
Faixa Etária (%)	20-29	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (4,3)
	30-39	1 (3,7)	26 (8,1)	2 (1,5)	1 (4,3)
	40-49	2 (7,4)	42 (13,0)	2 (1,5)	2 (8,7)
	50-59	5 (18,5)	57 (17,7)	6 (4,6)	2 (8,7)
	60-69	4 (14,8)	76 (23,6)	17 (13,1)	3 (13,0)
	70-79	7 (25,9)	80 (24,8)	36 (27,7)	7 (30,4)
	80-89	6 (22,2)	35 (10,9)	55 (42,3)	6 (26,1)
	90-99	2 (7,4)	5 (1,6)	12 (9,2)	1 (4,3)
Sexo (%)	<i>F</i>	17 (63,0)	186 (57,8)	77 (59,2)	12 (52,2)
	<i>M</i>	10 (37,0)	136 (42,2)	53 (40,8)	11 (47,8)
Ulceração (%)	<i>Não</i>	23 (85,2)	299 (92,9)	130 (100,0)	7 (30,4)
	<i>Sim</i>	4 (14,8)	23 (7,1)	0 (0,0)	16 (69,6)
Regressão (%)	<i>Não</i>	24 (88,9)	197 (61,2)	115 (88,5)	21 (91,3)
	<i>Sim</i>	3 (11,1)	125 (38,8)	15 (11,5)	2 (8,7)
Associação a Nevo (%)	<i>Não</i>	26 (96,3)	273 (84,8)	126 (96,9)	21 (91,3)
	<i>Sim</i>	1 (3,7)	49 (15,2)	4 (3,1)	2 (8,7)
Espessura (média (dp))		1,99 (1,69)	1,16 (1,61)	0,82 (1,59)	4,73 (2,92)
Mitoses (média (dp))		1,14 (3,51)	0,59 (1,77)	0,04 (0,20)	1,48 (3,55)
Nível de Clark (%)	<i>I</i>	13 (48,1)	114 (35,4)	106 (81,5)	0 (0,0)
	<i>II</i>	3 (11,1)	77 (23,9)	14 (10,8)	1 (4,3)

	<i>II/III</i>	0 (0,0)	9 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
	<i>III</i>	4 (14,8)	87 (27,0)	6 (4,6)	7 (30,4)
	<i>III/IV</i>	0 (0,0)	9 (2,8)	1 (0,8)	0 (0,0)
	<i>IV</i>	6 (22,2)	26 (8,1)	2 (1,5)	13 (56,5)
	<i>IV/V</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,3)
	<i>V</i>	1 (3,7)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (4,3)
AJCC_2009 (%)	<i>Tis</i>	13 (48,1)	114 (35,4)	106 (81,5)	0 (0,0)
	<i>T1a</i>	5 (18,5)	124 (38,5)	19 (14,6)	0 (0,0)
	<i>T1b</i>	0 (0,0)	21 (6,5)	1 (0,8)	1 (4,3)
	<i>T2a</i>	2 (7,4)	31 (9,6)	3 (2,3)	0 (0,0)
	<i>T2b</i>	1 (3,7)	4 (1,2)	0 (0,0)	2 (8,7)
	<i>T3a</i>	3 (11,1)	8 (2,5)	0 (0,0)	3 (13,0)
	<i>T3b</i>	2 (7,4)	14 (4,3)	0 (0,0)	6 (26,1)
	<i>T4a</i>	0 (0,0)	2 (0,6)	1 (0,8)	3 (13,0)
	<i>T4b</i>	1 (3,7)	4 (1,2)	0 (0,0)	8 (34,8)
AJCC_2018 (%)	<i>Tis</i>	13 (48,1)	114 (35,4)	106 (81,5)	0 (0,0)
	<i>T1a</i>	2 (7,4)	120 (37,3)	18 (13,8)	1 (4,3)
	<i>T1b</i>	3 (11,1)	25 (7,8)	2 (1,5)	0 (0,0)
	<i>T2a</i>	2 (7,4)	31 (9,6)	3 (2,3)	0 (0,0)
	<i>T2b</i>	1 (3,7)	4 (1,2)	0 (0,0)	2 (8,7)
	<i>T3a</i>	3 (11,1)	8 (2,5)	0 (0,0)	3 (13,0)
	<i>T3b</i>	2 (7,4)	14 (4,3)	0 (0,0)	6 (26,1)
	<i>T4a</i>	0 (0,0)	2 (0,6)	1 (0,8)	3 (13,0)
	<i>T4b</i>	1 (3,7)	4 (1,2)	0 (0,0)	8 (34,8)